

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1933-1934 N° 124

Travail du Service de Dermato-Syphiligraphie de l'Antiquaille

(Docteur GATÉ)

Contribution à l'étude
de la bismutho-résistance
au cours du traitement de la syphilis

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 24 Mai 1934

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

André FIÈRE

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Interne des Hôpitaux de St-Etienne

Né le 26 Novembre 1904, à VOIRON (Isère)



LYON

BOSC Frères, M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

—
1934

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA BISMUTHO-RÉSISTANCE
AU COURS DU TRAITEMENT DE LA SYPHILIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1933-1934 N° 124

Travail du Service de Dermato-Syphiligraphie de l'Antiquaille
(Docteur GATÉ)

Contribution à l'étude
de la bismutho-résistance
au cours du traitement de la syphilis

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 24 Mai 1934

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

André FIÈRE

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Interne des Hôpitaux de St-Etienne

Né le 26 Novembre 1904, à VOIRON (Isère)



LYON

BOSC Frères, M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

1934

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET
BARRAL, ROLLET, DOYON.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC.
Cliniques chirurgicales.....	PAVIOT.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	TIXIER.
Clinique ophtalmologique	BÉRARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique.....	BONNET.
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes.....	LEPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	VILLARD.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	COLLET.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	GAYET.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	NOVE-JOSSERAND
Chimie biologique et médicale.....	COURMONT.
Chimie organique et Toxicologie.....	CLUZET.
Matière médicale et Botanique	FLORENCE.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	MOREL.
Anatomie	MANCEAU.
Histologie	GUIART.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie externe	POLICARD.
Pathologie interne	HERMANN.
Pathologie et Thérapeutique générales.....	LERICHE.
Anatomie pathologique	FROMENT.
Chirurgie opératoire	CADE.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....	FAVRE.
Médecine légale	PATEL.
Hygiène	ARLOING (F.).
Thérapeutique	Etienne MARTIN.
Pharmacie et Pharmacologie.....	ROCHAIX.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	SAVY.
	LEULIER.
	PIERY.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Propédeutique de gynécologie.....	MM. CONDAMIN.
Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale.....	THEVENOT (Léon);
Chargé d'un cours d'Embryologie.....	NOEL.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chirurgie expérimentale.....	MM. TAVERNIER.
Stomatologie	PONT.

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
MAZEL	WERTHELME	EPARVIER	CREYSEL
DUMAS	GATE	GUILLEMINET	DE ROUGEMONT
DUFOUT	DECHAUME	MORENAS	PAUPERT-
DEVIC	BERNHEIM	REBATTU	RAVAULT
GABRIELLE	POLLOSSON	REVOL	PIGEAUD
MARTIN (Joseph)	CHAMBON	ENSELME	PONTHUS
ROCHET (Ph.)	CIBERT	SEDALLIAN	MALMEJAC

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. NICOLAS, *président*: GATÉ, *assesseur*,
REBATTU, CIBERT



La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME

AUX MIENS, A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR NICOLAS

Officier de la Légion d'Honneur

Médecin des Hôpitaux

Professeur de Clinique des maladies cutanées et vénériennes

Nous avons eu l'honneur d'être son élève et nous avons pu ainsi apprécier toute sa bienveillance et profiter de son savoir. Nous lui sommes très reconnaissant d'avoir accepté la présidence de cette thèse. Nous l'en remercions et nous le prions de croire à nos sentiments de sincère gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GATE

Médecin de l'Antiquaille

Nous avons fréquenté son service dont le cadre excessivement sympathique nous a séduit, nous avons pu apprécier la valeur et la précision de son enseignement. Il a bien voulu nous inspirer le sujet de cette thèse. Nous l'en remercions et sommes particulièrement heureux de le compter parmi nos juges.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ REBATTU
Médecin des Hôpitaux

Nous avons eu l'honneur d'être son externe. Nous lui sommes reconnaissant d'avoir accepté de faire partie de notre jury de thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CIBERT

Nous avons eu le plaisir de le connaître au début de nos études. Nous le remercions d'être parmi nos juges.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SAVY
Médecin des Hôpitaux

Il a été pour nous le maître indulgent qui nous a initié à la clinique. Son enseignement demeure pour nous un exemple précieux et le meilleur des souvenirs. Nous le prions de trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CH. LAURENT
Dermatologiste des Hôpitaux de Saint-Etienne
Chevalier de la Légion d'Honneur

Nous avons été très heureux de pouvoir passer deux semestres dans son service et ainsi d'apprécier toute sa bienveillance. Nous le prions de croire à nos sentiments respectueux.

AU DOCTEUR PAUL-JEAN MICHEL
Ancien Interne des Hôpitaux de Lyon
Assistant du Service de Dermato-vénérologie
de l'Antiquaille

Nous avons été très sensible à son aimable accueil et nous le remercions de nous avoir guidé de ses conseils judicieux dans l'élaboration de ce travail.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE LYON

MONSIEUR LE PROFESSEUR SAVY
MONSIEUR LE PROFESSEUR BÉRARD
MONSIEUR LE DOCTEUR NOVÉ-JOSSERAND
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SANTY
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ REBATTU
MONSIEUR LE PROFESSEUR NICOLAS
MONSIEUR LE PROFESSEUR PIC
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CORDIER
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GATÉ

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE SAINT-ETIENNE

MONSIEUR LE DOCTEUR MULLER
MONSIEUR LE DOCTEUR DUJOL
MONSIEUR LE DOCTEUR LAURENT

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE DOCTEUR BELOT
MONSIEUR LE PROFESSEUR SEZARY

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA BISMUTHO-RÉSISTANCE AU COURS DU TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

Introduction

Rien ne fait mieux toucher du doigt le caractère relatif des acquisitions médicales, apparemment les mieux assises, que le renversement des valeurs susceptibles de s'opérer dans nos idées thérapeutiques et dans le crédit qui s'attache à telle ou telle médication. Même en faisant la part de ce qui peut, ici, revenir au coefficient inévitable « d'actualité » ou « de mode », l'observation la plus impartiale des faits enregistre des variations considérables dans l'activité de la plupart des agents thérapeutiques; et la boutade classique qui conseille de « se hâter d'utiliser une médication pendant qu'elle agit », trouve dans de tels faits une relative justification.

Il semble y avoir là, comme une sorte de loi générale, qui imposerait à nos diverses préparations médicamenteuses une sorte de vieillissement et d'usure, un véritable cycle évolutif d'efficacité. De telles considérations philosophiques pourraient prêter à de longues digressions et fournir au septicisme médical et thérapeutique de beaucoup un substantiel aliment.

Dans le domaine particulier de la syphiligraphie, cette loi générale a été, au cours de ces dernières années, vérifiée une fois de plus au détriment du novarsénobenzol. Celui-ci, tout en conservant une place honorable parmi nos ressources thérapeutiques contre la syphilis, n'y occupe plus la première place, jadis incontestée. Les préparations bismuthiques en ont considérablement bénéficié, et leur efficacité s'est avérée jusqu'ici d'une remarquable constance. Cependant on commence à observer quelques cas isolés sporadiques de bismutho-résistance. Sont-ils le prélude d'une déficience plus générale du bismuth ou ne correspondront-ils qu'à quelques exceptions inévitables et de tout temps observées avec les médications les plus efficaces? L'avenir nous fixera sur ce point.

CHAPITRE PREMIER

Historique

Il n'est pas inutile, au début de cette étude sur la syphilis bismutho-résistante, de faire un historique rapide de la thérapeutique bismuthique.

Les premières tentatives d'utilisation du bismuth dans la cure des accidents syphilitiques remontent à Balzer (1885), qui appliquait sur les ulcérations syphilitiques de l'iodure de bismuth. Expérimentalement chez l'animal (lapin) le même auteur avait essayé de préciser la toxicité de certaines préparations bismuthiques. Ces injections furent suivies d'intoxications graves, mortelles, aussi Balzer se montrait-il peu favorable à la mise en œuvre du bismuth en thérapeutique humaine et recommandait-il de ne l'utiliser qu'avec la plus grande prudence.

Il faut arriver jusqu'à 1916 pour assister aux premières recherches vraiment importantes sur la question à cette époque. Sauton et Roberti étudient méthodiquement le pouvoir du bismuth sur la spirillose des poules. Dans aucun cas ils n'obtiennent de guérison définitive, mais il leur apparaît néanmoins que le bismuth retarde nettement la marche de l'infection. Mais c'est essentiellement aux très beaux travaux de MM. Sa-

zerac et Levaditi, en 1921, que revient l'honneur de l'introduction du bismuth dans la thérapeutique anti-syphilitique dans ses modalités actuelles. Ces auteurs rapportent devant l'Académie des Sciences le résultat de leurs premières recherches expérimentales chez le lapin avec le tatro-bismuthate qui s'avère doué de propriétés spirillicides extrêmement puissantes vis-à-vis de la spirillose du lapin.

Quelques mois après, ils signalent à l'Académie des Sciences les résultats obtenus par l'application de leur méthode à quelques cas de syphilis humaine. Ils constatent la disparition des lésions, mais seulement d'une façon complète dans les cas d'infection récente.

La première statistique montrant les heureux résultats obtenus par la médication bismuthique fut publiée par MM. Fournier et Guénot en octobre 1921 ; ils attirent ainsi l'attention des milieux médicaux sur le nouveau métal.

En 1922, au Congrès de Syphiligraphie on reconnaît toutes les qualités du nouveau médicament. A cette époque cependant le bismuth n'est encore qu'une médication adjuvante, car le novarsénobenzol reste le médicament spécifique par excellence de la syphilis, auquel tous les autres cèdent le pas, au moins dans le traitement d'attaque.

A partir de 1927-1928, on assiste, surtout dans la région lyonnaise, à une véritable éclosion de cas d'arséno-résistance, le bismuth prend une place chaque jour plus importante dans le traitement de la syphilis. Il n'est pas exagéré de dire que, actuellement, le bismuth est considéré par de nombreux syphiligraphes

comme une médication dont la valeur est égale, sinon supérieure à celle du novarsénobenzol, à tel point que beaucoup d'entre eux n'oseraient plus, dans un traitement d'attaque par exemple, ne pas faire appel au bismuth à côté de telle ou telle médication.

En regard de milliers de malades traités avec succès par le bismuth, on a pu observer, dans certains cas, un échec complet de la médication. MM. Lortat-Jacob et Roberti, les premiers, en octobre 1922 ont publié à la Société Médicale des Hôpitaux un cas de bismuthorésistance caractérisé. Il s'agissait d'une jeune fille de 20 ans, présentant des plaques muqueuses érosives des grandes lèvres, avec plaques muqueuses amygdaliennes, alopecie en clairière, céphalées, adénopathie généralisée, et examen ultra-microscopique positif. Cette malade reçoit sept injections d'un sel soluble de bismuth (Curalues Lafay); les lésions persistent et même les plaques muqueuses se sont considérablement étendues. L'examen ultra-microscopique montre de nombreux tréponèmes. La malade est mise au traitement par le novarsénobenzol et guérit.

Depuis, un certain nombre d'autres observations ont montré que ce phénomène, pour être moins fréquent que celui de l'arséno-résistance, est cependant loin d'être exceptionnel, et que dans certains cas il peut être inquiétant pour l'avenir des malades que l'on persisterait à soigner par le bismuth.

Ponce de Léon, en 1924, dans sa thèse, rapporte une autre observation de M. Lortat-Jacob : il s'agit d'une éruption de syphilides psoriasiformes disséminées, survenue à la fin d'un traitement régulier de deux mois,

par le benzo-bismuth, et guérie par le novarséno-benzol.

La même année MM. Hudelo et Rabut présentent une observation de syphilis poly-résistante avec grave retentissement sur l'état général.

Nous trouvons encore en 1924, dans les *Annales des Maladies vénériennes*, dix cas de syphilis bismutho-résistantes publiées par le Docteur Kislichenko.

En 1925, MM. Bizard et Jolivet publient à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie deux cas dans lesquels la mise en œuvre de la médication bismuthique au cours de la grossesse n'a pas empêché le développement d'une syphilis congénitale aboutissant à un mort-né dans un cas, et à un hérédo-syphilitique viable dans l'autre.

M. Clément Simon, dans la même année, présente, à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, deux observations d'accidents syphilitiques développés en plein traitement bismuthique. Chez une malade il s'agit d'une névrite optique grave, développée au cours de la série d'injections de bismuth, guérie par le cyanure de mercure. Chez une autre il s'agit d'une méningo-myélite syphilitique avec mort rapide en dépit d'un traitement institué.

Ce même auteur publie, avec Bralez, à la Société de Dermatologie, en 1925, trois autres observations de bismutho-résistance à type de réactivation : manifestations syphilitiques secondaires apparues au cours même du traitement, apparition d'une kératite interstitielle après quatre injections de bismuth; apparition de syphilides de la langue à la cinquième injection d'hydroxyde de bismuth.

A la réunion de dermatologie de Strasbourg, en mai 1925, MM. Lévy et Metzger publient l'observation d'un chancre syphilitique arséno et bismutho-résistant, guéri rapidement par le cyanure de mercure.

Dans la séance spéciale de la Société de Dermatologie de Strasbourg (8 juin 1930), consacrée au traitement de la syphilis par le bismuth, tous les auteurs admettent l'existence de la bismutho-résistance, qui reste à vrai dire assez peu fréquente. Lortat-Jacob, cite sur vingt-neuf malades, trois cas de bismutho-résistance et trois autres cas d'arséno-résistance. A la même séance M. Thorel, du Havre, rapporte une observation intéressante de syphilis bismutho-résistante se jugeant tout d'abord simplement par la persistance d'une sérologie positive alors que les accidents secondaires avaient disparu, bientôt suivie de l'apparition d'un iritis grave (bismutho-récidive).

En 1931, MM. Gouin, Bienvenue, Daoulas et Pérès étudient une nouvelle méthode de laboratoire : la leucocyto-réaction qui, dans certains cas, permet de prévoir l'inefficacité du traitement. Ils publient à la Société de Dermatologie et Syphiligraphie un cas de syphilis grave poly-résistante, qui avait été suspectée par la leucocyto-réaction. Celle-ci permet, par sa positivité ou sa négativité, de prévoir dans un cas donné l'activité ou l'inefficacité plus ou moins complète du médicament employé, c'est-à-dire l'allergie ou la résistance actuelle de la syphilis. Mais il faut cependant être très prudent dans l'interprétation de ces résultats, ces constatations n'étant basées que sur une évaluation du nombre des leucocytes.

M. Le Nistour, en 1932, dans sa thèse très documentée, inspirée par MM. Petges et Joulia, nous apporte une nouvelle observation de syphilis secondaire chez une malade mercuro et bismutho-résistante guérie par le novarsénobenzol. Il envisage les formes cliniques et la pathogénie qui se rapprochent de celles mises en avant à propos de l'arséno-résistance, et que l'on trouvera remarquablement exposées dans la thèse de notre ami le Docteur Tiran, inspirée par notre Maître commun M. le Docteur Gaté.

CHAPITRE II

Observations

Nous apportons six observations recueillies d'une part dans le service de M. le Professeur Sézary que nous remercions ici de son extrême obligeance, d'autre part dans les services de nos maîtres lyonnais : trois observations de la clinique dermatologique de M. le Professeur Nicolas, et deux observations du service hospitalier de dermatologie de M. le Docteur Gaté, qui nous a inspiré ce travail.

OBSERVATION I

(MM. SEZARY et BARBARA, publiée à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, le 8 novembre 1933).

Eruption syphilitique secondaire survenue en plein traitement bismuthique.

V... Cyrille, âgé de 40 ans, est atteint d'un chancre syphilitique le 5 mai 1933. Le diagnostic est confirmé par la constatation du tréponème.

Le 21 mai, un médecin commence une série de douze injections d'iodo-bismuthate de quinine, à raison de deux par

semaine. La dernière de ces injections a été pratiquée le 29 juin. La tolérance du malade est parfaite.

Le chancre se cicatrise en moins de quinze jours. Mais vers le 13 juin, au milieu du traitement, survient en l'espace de quelques jours une éruption diffuse que le malade vient nous montrer le 30 juin. Nous constatons qu'elle est formée de taches érythémateuses et de papules infiltrées, occupant tout le tronc, mais dont on trouve un certain nombre sur la face et les membres. Elle respecte les paumes des mains et les plantes des pieds. Certaines papules sont entourées d'une collerette de Bielt typique et ont une belle couleur cuivrée. Il n'y a aucun prurit. Pas de lésions apparentes sur les muqueuses. Les réactions de Hecht et de Meinicke donnent toutes deux un résultat partiellement positif.

Malgré le fait insolite d'une éruption syphilitique secondaire survenant au cours d'un traitement bismuthique et lui résistant, nous pensons qu'elle est bien due au tréponème. La seule cause d'erreur pourrait consister dans l'existence d'une éruption médicamenteuse syphiloïde. Mais le malade n'a ingéré aucun médicament et, forts d'une longue expérience, nous ne croyons pas que l'iodo-bismuthate de quinine puisse donner une telle dermatose.

Pour confirmer notre diagnostic, nous avons traité le malade par le novarsénobenzol à dater du 1^{er} juillet. Après la seconde injection (30 cgr.) l'éruption a pâli. Après la quatrième (60 cgr.) faite le 9 juillet, elle a presque complètement disparu : on n'en voit plus que quelques rares vestiges érythémateux. Cette épreuve montre bien que la syphilis, dans ce cas, était bismutho-résistante. La cause de cette bismutho-résistance nous échappe d'ailleurs complètement.

OBSERVATION II

(Service de M. le Docteur GATÉ, inédite.)

Syphilis polyrésistante à l'arsenic, au bismuth et au cyanure de mercure.

J... P..., 29 ans, entre dans le service le 20 avril 1931 pour chancre mou. Réaction de Wassermann négative, la malade sort guérie.

Le 27 novembre 1931, la malade est hospitalisée dans le service pour ulcération de la fourchette avec ganglions inguinaux d'aspect syphiloïde, Wassermann légèrement positif. On commence un traitement au novarsenobenzol, elle reçoit quatre injections (0,15, 0,30, 0,45, 0,60). L'ulcération ne s'efface pas et, le 2 décembre 1931, au cours du traitement, apparaissent des lésions érosives de la vulve. La réaction de Wassermann est très positive, Hecht très positive, Vernes à 31. Le 5 décembre, apparition d'une roséole typique. La malade est mise au traitement par un bismuth oléo-soluble. Au bout de cinq injections, l'ulcération est cicatrisée et la roséole a disparu, on continue le traitement et tout se déroule normalement.

Un mois après le traitement au bismuth, la malade se présente avec, dans le sillon naso-génien gauche, une lésion cuirvée du type syphiloïde, survenue depuis dix jours. Il s'agit donc d'une arseno et bismutho-résistance (arseno-réactivation et bismutho-récidive).

La malade est mise au traitement par le cyanure de mercure, après huit injections les lésions sont manifestement affaissées.

Le 3 janvier 1932, la malade a reçu une série de douze cyanures, mais elle revient aujourd'hui avec une éruption à type de roséole, intéressant le tronc et les membres supérieurs.

Il s'agit de macules assez larges, ni prurigineuses, ni squameuses. Cette éruption date de deux à trois jours. La malade ayant pris beaucoup d'aspirine dans les jours précédents, on peut se demander si l'on n'a pas à faire à une éruption médicamenteuse. Il n'y a pas de lésion des muqueuses. La réaction de Wassermann est très positive à cette date. La roséole est vraisemblablement de nature syphilitique. On reprend un traitement mixte par le bismuth et le cyanure de mercure. Malheureusement nous n'avons plus eu de nouvelles de la malade

OBSERVATION III

(MM. NICOLAS, PÉTOURAUD et VIAL, publiée à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie le 2 février 1932, R.L.)

Accidents secundo-tertiaires précoces chez un bismuthorésistant.

Il s'agit d'un malade âgé de 28 ans et vu pour la première fois en février 1932 pour un accident primitif de la verge tout à fait typique avec tréponèmes et s'accompagnant de lymphite dorsale de la verge, et d'une adénopathie satellite très syphiloïde. On lui fait une série de 12 injections intra-musculaires de bismuth oléo-soluble, et il guérit complètement.

Revu en avril 1932, il vient pour nous montrer une petite ulcération inguinale, ayant débuté par une macule qui s'ulcère, s'agrandit peu à peu, atteignant en un mois les dimensions d'une pièce de 5 francs. On refait au malade une série de douze injections de bismuth oléo-soluble. Celles-ci sont très bien tolérées, mais l'ulcération grandit de plus en plus.

En juin 1932, il s'agit d'une lésion ayant à peu près les dimensions de la main, siégeant dans la région inguinale gauche, et ayant tout à fait les caractères d'une lésion tertiaire.

On porterait même sans hésiter le diagnostic de *tertiarisme précoce*, le malade ayant eu un accident primitif indiscutable quatre mois auparavant. La lésion se cicatrise par un des bords et progresse du côté de l'épine iliaque par une ulcération serpentineuse, à bords légèrement festonnés, peu infiltrés. L'ulcération, large d'environ 2 centimètres, suit comme un ruban les contours irréguliers de la lésion. Les bords sont nets, sans nodules, ni vésicules. De même on ne trouve rien à signaler au niveau de la partie centrale cicatricielle qui est souple, et qui ne contient pas de nodules. Pas de réaction ganglionnaire.

En août, l'ulcération progresse toujours excentriquement. On fait un nouveau traitement au bismuth oléo-soluble et on donne de l'iodure : aucun résultat.

En novembre aucun changement, sauf progression légère de la lésion. On fait une série de recherches pour éliminer une lésion bacillaire ou mycosique : l'ensemencement reste stérile, l'inoculation au cobaye est négative, la biopsie montre des lésions banales d'infiltration chronique. La réaction de Wassermann est très positive.

On porte donc le diagnostic de bismutho-résistance, et l'on décide de mettre le malade au traitement par le novarsénobenzol. Le lendemain exactement, avant que l'on ait pratiqué la première intra-veineuse, le malade confirme le diagnostic en faisant une éruption généralisée de syphilides tertiaires papulo-croûteuses siégeant sur la face, le front, le thorax et les membres.

Dès la première injection, le novar amène un arrêt dans la progression des lésions. A la deuxième injection l'ulcération inguinale régresse. Elle est complètement cicatrisée à la troisième. L'éruption papuleuse est également très améliorée, mais non complètement guérie. Après sa troisième injection (0,45), le malade a eu de petits phénomènes d'intolérance : céphalées, frissons, fièvre. On referra la même dose la prochaine fois.

Il s'agit donc d'une *vraie bismutho-résistance* totale ou peut-être seulement au bismuth oléo-soluble ?

OBSERVATION IV

(MM. NICOLAS, PÉTOURAUD et DUGOIS, publiée à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, le 2 février 1934.)

Persistance d'un chancre du sillon balano-préputial, malgré trois séries de douze injections de bismuth.

Il s'agit d'un malade de 35 ans, ayant présenté un accident primitif du sillon balano-préputial en juillet 1933, constaté à la consultation de notre service. Le malade est alors confié à son médecin traitant pour une série de bismuth oléo-soluble. Il revient six semaines après, ayant reçu douze injections. Il est amélioré, mais non guéri. Après un mois de repos, on reprend le même traitement. Au cours de cette seconde série le chancre, au lieu de régresser, augmente. Devant cet échec, après la dixième piqûre on fait mettre le malade à un autre sel de bismuth, un hydroxyde insoluble. Au début de janvier 1934, alors que le malade reçoit sa douzième et dernière injection d'hydroxyde, on constate que la lésion s'est encore considérablement accrue durant le traitement. Enorme ulcération de tout le sillon balano-préputial, débordant sur le fourreau, induré, s'accompagnant d'un gros œdème et de plusieurs ulcérations du gland. Il n'y a pas d'accidents secondaires. Le Bordet-Wassermann est très positif.

Tel était le résultat après trente-quatre injections de bismuth (vingt-deux oléo-solubles, et douze hydroxydes) en moins de six mois.

Après quinze jours de repos, on commence un traitement au novarsénobenzol. Dès la seconde injection, le malade était amélioré, et aujourd'hui, au lendemain de sa quatrième piqûre (on lui a fait hier un 0,75), il est presque entièrement cicatrisé, comme on a pu le constater.

OBSERVATION V

(MM. NICOLAS, PÉTOURAUD et DUGOIS, publiée à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, le 2 février 1934.)

Eruption de syphilides secondaires papulo-croûteuses après un traitement au bismuth; à la suite de deux séries bismuthiques nouvelles apparition de plaques muqueuses périanales.

C'est un malade de 22 ans, chez lequel on a constaté, en juillet 1932, à la consultation du service, un chancre de l'angle pénoscrotal datant de six jours. On lui fait douze injections de bismuth oléo-soluble. Il revient les premiers jours de 1933 avec des lésions secondaires papulo-croûteuses en bordure du cuir chevelu, au menton, et des plaques muqueuses sur la verge et le scrotum. On le traite alors à l'hydroxyde de bismuth. Après une première série, on constate la disparition des lésions. Depuis le malade s'est fait régulièrement traiter à l'hydroxyde de bismuth : il a eu deux autres séries en 1933, la dernière finissant courant décembre. Or, ce malade est revenu dans le service au début de janvier, présentant depuis huit jours (quinze jours à peine après sa dernière injection de bismuth) une lésion périanale qui semblait bien être une plaque muqueuse. Un prélèvement a permis, en effet, de constater, au Fontana, la présence du tréponème. Par ailleurs, sa sérologie était extrêmement positive.

— Malheureusement, le malade a quitté le service et nous n'avons pu le mettre au traitement arsénobenzolique.

OBSERVATION VI

(MM. PÉTOURAUD et CUILLET, observation du service de M. le Docteur GATÉ, publiée à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie le 21 décembre 1933.)

Chancre redux du fourreau apparu un mois après un traitement par deux séries de bismuth lipo-soluble; guérison par un bismuth insoluble.

S... Joseph, 24 ans, est vu pour la première fois le 6 mai 1933 à la consultation du Service Hospitalier de Dermato-Syphiligraphie de l'Antiquaille (fiche n° 5.886, Docteur Gaté), pour des accidents secondaires typiques : roséole discrète, syphilides papuleuses et cornées des régions palmaires, ganglions sus-épitrochléens et cervicaux, réaction de Wassermann très positive dans le sang. On trouve, de plus, sur le fourreau de la verge, deux cicatrices indurées accompagnées d'une adénite syphiloïde de l'aine droite, reliquat indubitable d'accidents primitifs remontant à plusieurs semaines, et actuellement cicatrisés. Le traitement spécifique est institué par un bismuth oléo-soluble (a. Carboxéthyl, b. Méthyl nonoate basique de bismuth); deux injections par semaine, à raison de 2 cc. par injections, chaque dose correspondant à 7 cgr. de Bi métal. Le 3 juillet 1933, le malade a reçu quinze injections, mais la réaction de Wassermann reste très positive dans le sang. Un mois après on reprend une nouvelle série de bismuth (même médicament et aux mêmes doses), le malade ne présentant alors aucun signe apparent de syphilis évolutive. Le 3 octobre, il a reçu quinze injections, très bien tolérées, sans albuminurie ni réaction buccale; la réaction de Wassermann, ainsi que celle de Kahn est négative dans le sang.

Cinq semaines après la dernière injection, le malade constate l'apparition sous le fourreau, exactement au niveau d'une des cicatrices signalées précédemment, d'une tache rouge, pour laquelle il vient nous consulter au Dispensaire. Il s'agit, en effet, d'une simple macule des dimensions d'une grosse lentille nullement érodée. Aucune réaction ganglionnaire inguinale. On conseille au malade un nouvel examen sérologique et on lui demande de revenir consulter dans quelques jours. Cinq jours après, il existe, à la place de la lésion maculeuse signalée ci-dessus, une érosion très régulièrement arrondie, sans bords, très suintante, donnant à la palpation entre deux doigts la sensation d'une induration parcheminée très nette, d'une indolence absolue; petits ganglions inguinaux bilatéraux,

durs, mobiles, indolents, sans caractères particuliers; de plus, une examen direct de la sérosité de l'érosion montre de très nombreux tréponèmes (méthode de Fontana-Tribondeau) et la réaction de Wassermann pratiquée précédemment est très positive. Le malade immédiatement est traité par un *bismuth insoluble* (*hydroxyde de bismuth radifère* : deux injections par semaine à raison d'une ampoule de 2 cc. chaque fois, correspondant à 13 cgr. de bismuth métal). Après la troisième injection, la lésion est complètement cicatrisée.

Il faut signaler, en outre, que le malade n'a pas eu de coût de la fin de sa dernière série jusqu'au jour où il est venu nous consulter.

Cette observation est un cas schématique de résistance médicamenteuse à un *bismuth oléo-soluble*. Il ne semble pas, en effet, d'après les dates que nous avons données, que l'on puisse interpréter les accidents signalés plus haut comme une réinfection. D'autre part, leurs caractères rappellent en tous points ceux du chancre redux, qu'il est surprenant de voir se développer quelques semaines après une série complète de bismuth, à la fin de laquelle la sérologie était négative. De plus, la cicatrisation rapide obtenue avec un bismuth insoluble vient prouver amplement qu'il s'agit bien dans ce cas d'une simple « résistance à la préparation bismuthique oléo-soluble ».

CHAPITRE III

Etude clinique de la bismutho-résistance

1. — Fréquence de la bismutho-résistance

Jusqu'à maintenant nous pouvons affirmer la rareté de la bismutho-résistance. En effet, nous ne connaissons que vingt-huit cas anciens (à partir de 1922), rapportés dans la thèse de Le Nistour en 1932, auxquels s'ajoutent les six cas nouveaux de cette thèse. Peut-être ces nouvelles observations (pour la plupart lyonnaises) seront-elles le prélude d'une éclosion de bismutho-résistance. L'avenir seul nous fixera à cet égard.

Parmi les nombreuses préparations chimiques de bismuth employées dans le traitement de la syphilis, on voit qu'il existe des préparations plus actives les unes que les autres. Nous pouvons parler à ce sujet de bismutho-résistance globale et de bismutho-résistance particulière ou élective. Depuis le début de la médication bismuthique, telle ou telle préparation a été prônée, le bismuth insoluble, le bismuth lipo-soluble, le benzo-bismuth ont eu tour à tour la faveur des médecins.

L'observation VI est tout à fait caractéristique de bismutho-résistance élective, car il s'agit d'une résistance à un bismuth lipo-soluble guérie par l'hydroxyde de bismuth. De là à déduire que les bismutho-résistances sont plus fréquentes avec les sels lipo-solubles il y a loin, car nous trouvons à peu près la même proportion de résistance aux différents sels solubles ou insolubles. Parmi nos observations voici les préparations employées :

Iodo-bismuthate de quinine : observation I.

Bismuth oléo-soluble : observations II, III et VI.

Bismuth oléo-soluble et hydroxyde de bismuth : observations IV et V.

On voit donc que sur nos six observations la préparation en cause se trouvait être dans trois cas un sel soluble de bismuth et dans les trois autres, soit seul, soit en association un sel insoluble. Par ailleurs dans toutes les observations antérieures, il s'agissait à peu près exclusivement de préparations insolubles. Il y a lieu de retenir l'observation VI, dans laquelle un hydroxyde de bismuth insoluble a eu raison d'une bismutho-résistance à un sel soluble. Aussi toutes les fois que cela sera possible, faudra-t-il essayer différentes préparations bismuthiques avant de conclure à une bismutho-résistance complète.

2. — Formes cliniques

La résistance de la syphilis au traitement bismuthique se présente en clinique à des degrés variables. Une classification des modalités de cet insuccès thérapeutique est difficile et assez conventionnelle.

A la suite des travaux de MM. Gougerot, Nicolas. Lacassagne et de la thèse de M. Tiran (Lyon, 1932), nous pouvons distinguer trois formes cliniques de bismuthorésistance : la bismutho-récidive, la bismuthorésistance caractérisée, et la bismutho-réactivation.

A) La première forme la plus discrète et à laquelle le mot de *bismuthorésistance larvée* s'applique bien correspond à ce que le Professeur Gougerot appelait *demi-arséno-résistance*. Cette forme est assez fréquente et se manifeste par une lenteur anormale de la cicatrisation des accidents syphilitiques traités. Elle passe facilement inaperçue mais elle peut être le prélude d'une manifestation plus grave.

B) BISMUTHO-RÉCIDIVE.

Dans cette deuxième forme, l'inefficacité du bismuth est déjà plus évidente : celle-ci fait disparaître tout d'abord les premiers accidents mais d'une façon passagère, cependant rien ne fait prévoir une récidive. Quelques jours ou quelques semaines après la fin du traitement, dans des délais particulièrement courts, parfois même au cours du traitement surviennent des accidents de type variable selon l'âge de la syphilis (roséole, plaques muqueuses, syphilides papuleuses, etc.) comme en font foi les observations I, II, V et VI.

Dans l'observation I, en effet, la cicatrisation du chancre se produit, mais au cours de la prolongation du traitement apparaît une éruption secondaire indiscutable avec sérologie positive.

Dans l'observation II, après le traitement au bismuth les accidents ont disparu, mais un mois après survient une récidive de lésions syphilitiques très nettes.

Dans l'observation V, on observe à deux reprises une récurrence : après la cicatrisation d'un chancre apparaissent des syphilides papulo-croûteuses et après disparition de celles-ci et malgré trois séries de bismuth on revoit le malade porteur de plaques muqueuses périanales dans lesquelles on découvre des tréponèmes.

L'observation VI nous montre la récurrence d'un chancre du fourreau cinq semaines après un deuxième traitement de bismuth.

A côté de ces accidents de bismutho-récurrence de caractère banal, nous avons pu découvrir, dans la littérature, quelques cas de bismutho-récurrence réalisant des lésions rares, telles que : iritis, méningite (observations rapportées par le Professeur Kisilitchenko).

C) BISMUTHO-RÉSISTANCE CARACTÉRISÉE.

Dans cette forme clinique, le médicament ne paraît avoir aucune action sur les lésions syphilitiques. Celles-ci continuent à évoluer comme si elles n'avaient pas été traitées. Dans les observations III et IV l'ulcération évolue malgré le traitement.

Dans les anciennes observations nous trouvons quelques cas typiques. MM. Lortat-Jacob et Roberti ont publié, à la Société Médicale des Hôpitaux (20 octobre 1922), l'observation d'une malade chez qui les auteurs ont noté la persistance de plaques muqueuses buccales et de plaques muqueuses vulvaires hypertrophiques, malgré un traitement au bismuth convenablement poursuivi. Spinetta, dans sa thèse (Paris, 1923), a rap-

porté une observation du service du Docteur Milian relative à une ulcération syphilitique persistante de la jambe gauche malgré un traitement régulier par l'iodo-bismuthate.

Il semble même que le bismuth, comme le novarsénobenzol, après avoir, en quelque sorte, stabilisé les lésions, prolonge parfois celles-ci au delà de la durée normale qu'elles auraient eu en l'absence de traitement. C'est le cas de l'observation IV où le chancre s'est considérablement accru et persiste durant six mois. Nous sommes ainsi à la limite de la réactivation.

D) BISMUTHO-ACTIVATION.

C'est là l'éventualité la plus sévère, car non seulement le bismuth est ici inactif mais encore semble aggraver la syphilis. Cette aggravation, voire même cette stimulation de la maladie peuvent se juger soit par la réapparition d'accidents plus sévères, soit par une sorte d'accélération du cycle évolutif de l'infection.

On peut dans certains cas assister à une évolution pour le moins curieuse de l'accident primitif. Celui-ci, en effet, malgré l'intervention du traitement bismuthique, prend un aspect creusé, nécrotique, témoignant manifestement d'une malignité plus grande de la syphilis. Dans d'autres cas, les caractères cliniques de l'accident primitif resteront les mêmes, mais c'est simplement sa durée qui apparaîtra comme anormalement prolongée. Chez d'autres sujets porteurs de manifestations secondaires diverses, on a l'impression très nette que la médication bismuthique donne un « coup de fouet » aux lésions, qui deviennent plus nombreu-

ses et plus confluentes. D'autrefois, comme dans l'observation III, on assiste au « vieillissement prématuré de l'infection », selon l'expression de notre maître le Docteur Gaté. Chez ce malade dont l'accident primitif indiscutable date de quatre mois seulement, on voit apparaître des lésions dont le caractère permet de penser à une sorte de « tertiarisme précoce ». C'est là un fait clinique fréquent et commun à toutes les formes de résistance aux médicaments antisypilitiques.

MM. Clément Simon et Bralez avaient publié trois observations très nettes de cette forme d'activation : manifestations syphilitiques secondaires apparues au cours du premier traitement dans le premier cas; apparition d'une kératite interstitielle après quatre injections de bismuth dans le deuxième cas, et de syphildes de la langue à la cinquième injection de bismuth dans la troisième observation.

Ces phénomènes d'aggravation des lésions syphilitiques avaient été décrits à propos de l'arséno-résistance par MM. Gougerot et Fernet sous le nom de « réaction de résistance ». Ils ont montré que les lésions cutanées augmentaient d'injection en injection, formant une courbe évolutive « en escalier montant ».

D'après certains auteurs il s'agirait-là du phénomène bien connu sous le nom de réaction de Herxheimer. Celle-ci consiste en une exacerbation des lésions syphilitiques consécutive en général à la première injection médicamenteuse, exacerbation passagère d'ailleurs et qui décroît rapidement au cours des injections suivantes. Or, au contraire, dans les faits que nous avons en vue, le processus est diamétralement opposé,

et tandis que la courbe générale de la réaction de Herxheimer est descendante, la courbe des phénomènes de réactivation observés tant dans l'arséno que dans la bismutho-résistance est régulièrement ascendante.

Les trois formes cliniques que nous venons d'envisager vont ainsi en se complétant par degré de gravité, depuis la bismutho-récidive à la bismutho-activation, la seconde forme étant ainsi une forme de transition. Peut-être y aura-t-il plus tard de nouvelles formes cliniques à individualiser, le nombre d'observations de bismutho-résistance étant actuellement encore trop restreint pour permettre de tracer de tous ces faits un tableau plus complet.

3. — Bismutho-résistance et réactions sérologiques

La question de la bismutho-résistance sérologique mérite également d'être envisagée ici. Nous entendons par là les cas dans lesquels les cures bismuthiques ne réduisent pas rapidement dans les délais habituels les réactions sérologiques diverses couramment mises en œuvre, ou ne s'opposent pas à certains retours ultérieurs de positivité. Il va de soi que nous n'avons en vue, ici, que les résistances sérologiques pures, isolées et que nous éliminons d'emblée les cas où la bismutho-

résistance sérologique ne fait qu'accompagner une bismutho-résistance clinique, se jugeant par la persistance ou la réapparition d'accidents syphilitiques divers. De même nous croyons qu'il importe de séparer absolument ces faits de la question fort complexe des réactions sérologiques dites irréductibles, qui ne peuvent être mises au passif de telle ou telle médication et qui traduisent le plus souvent, non pas une syphilis évolutive mais plus vraisemblablement, selon l'heureuse expression de notre maître M. le Docteur Gaté une sorte de « cicatrice sanguine » indélébile. Nous savons d'ailleurs qu'il faut exiger au moins deux années de traitement sérieux avant de parler de Wassermann irréductible.

On ne peut donc mettre en avant ce terme de bismutho-résistance sérologique qu'à propos de syphilitiques correctement soignés par des cures régulières bismuthiques et qui conservent néanmoins ou voient réapparaître une ou plusieurs réactions sérologiques positives ou très positives, en l'absence de toute complication. Ces faits n'ont pas qu'un simple intérêt théorique, et il est logique de se demander quelle est la valeur séméiologique de la persistance ou du retour de ces manifestations humorales. Y a-t-il là le prélude de la réapparition d'accidents cliniques divers ? Autant de questions auxquelles il est difficile de répondre de façon nette. Avant de préciser comment nous croyons devoir interpréter ces résistances sérologiques, il ne nous semble pas inutile de rappeler très brièvement comment se comporte la courbe sérologique des sujets traités par le bismuth.

La plupart des auteurs sont d'accord pour déclarer que, chez les syphilitiques traités exclusivement par le bismuth, les réactions sérologiques deviennent plus tardivement négatives que chez ceux traités par les arsénobenzènes. MM. Lortat-Jacob et Roberti, à la réunion de Strasbourg de juin 1930, trouvent que 66 % des malades restent encore positifs après deux séries de bismuth.

Néanmoins, de nombreux auteurs insistent sur les bons résultats obtenus par les cures bismuthiques. Hudelot et Rabut, au Congrès de Bruxelles de 1926, signalaient déjà combien ils avaient été « frappés de la fidélité et de la stabilité des résultats sérologiques de la médication bismuthique ». A la réunion de Strasbourg de 1930 ces auteurs affirment que leur opinion n'a pas varié. A cette même réunion de Strasbourg, MM. Emery, Rasis et Morin émettent un jugement à peu près identique à celui de MM. Hudelot et Rabut. Cette action habituellement favorable du bismuth est confirmée par la communication de notre maître M. le Docteur Laurent (réunion de Strasbourg, juin 1930) qui a observé, surtout chez les arséno-résistants à sérologie positive, la rapide réduction de celle-ci sous l'influence du bismuth. Dans le service de notre maître M. le Docteur Gaté, nous avons recueilli la même impression favorable et la plupart des syphilitiques récents soumis à la médication bismuthique exclusive présentent des réactions sérologiques négatives après la deuxième série des quinze injections.

Il est des cas cependant, où la médication bismuthique a une action moins efficace, voire même nulle. sur

le résultat sérologique. Paul Chevalier et M. Collin, dans leur communication à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie de juillet 1932, sur 2.000 malades traités par le bismuth, trouvent plus de 40 % de malades qui gardent une sérologie positive. Mais il est juste de reconnaître, avec les auteurs eux-mêmes, que tous ces malades n'avaient pas été très régulièrement traités et que de ce fait de tels cas ne doivent pas absolument être mis au passif de la médication bismuthique.

Ceci étant dit, comment devons-nous interpréter ces sérologies anormalement persistantes ? Dans quelle mesure la courbe sérologique régulièrement interrogée, peut-elle permettre de prévoir ou plus exactement de devancer le diagnostic de bismutho-résistance ?... Il est difficile de répondre. Pour MM. Petges et Joulia, il existe des sujets « dont la sérologie fournit le seul signe positif d'une syphilis évolutive, mais dont les accidents ne deviennent décelables qu'après un temps plus ou moins long ». Donc il y a une résistance sérologique vraie qui peut annoncer des manifestations cliniques, c'est ce que démontre l'observation instructive de M. Thorel, du Havre, publiée à la Société de Dermatologie de Strasbourg (8 juin 1930). Dans cette observation, il présente un parallèle entre deux ménages A et B, qui sont vus tous les quatre le même jour pour des accidents secondaires; le Bordet-Wassermann est positif pour tous. Un même traitement est institué (14 injections de bismuth lipo-soluble). Les lésions disparaissent. Quinze jours après, lors du contrôle sérologique, le Wassermann du ménage A est toujours posi-

tif, tandis que celui du ménage B est devenu négatif. Peu de temps après, M^{me} A commençait une iritis grave et rebelle, tout est guéri par l'huile grise et l'iodure. Cette observation nous enseigne donc que, malgré ses défaillance, le Bordet-Wassermann reste un guide dont il y a lieu de tenir le plus grand compte. Nous nous rallions entièrement à l'opinion des auteurs bordelais et estimons avec eux que la persistance d'un Bordet-Wassermann ou d'un Kahn positif chez des sujets régulièrement traités par le bismuth doit faire redouter l'existence d'une syphilis latente évolutive et l'apparition ultérieure de complications diverses. Devant une telle éventualité, il est absolument indiqué de changer de médication et de surveiller étroitement son malade.

CHAPITRE IV

Diagnostic

Deux conditions semblent théoriquement indispensables pour permettre l'affirmation d'une bismutho-résistance. La première c'est qu'aucun doute ne subsiste sur la nature syphilitique des accidents en face desquels on se trouve. La deuxième est que le traitement institué soit à l'abri de toute critique, tant par le choix de la préparation utilisée que par la dose employée et le rythme adopté dans les injections. Il faut, autrement dit, avant d'affirmer qu'il s'agit de bismutho-résistance, constater des lésions syphilitiques indiscutables chez un malade ayant reçu un traitement bismuthique sérieux. Toute observation ne satisfaisant pas à ces deux conditions doit être tenue pour discutable.

La situation devant laquelle on peut se trouver placé sera très variable selon qu'il s'agira d'une bismutho-résistance vraie ou d'une bismutho-récidive en activation. Dans la première éventualité, on est en présence d'une lésion déjà diagnostiquée de façon ferme et dont la nature syphilitique n'a plus à être précisée. Si une telle lésion, un accident primaire par exemple, voire une roséole, persiste ou s'étend, au delà des délais nor-

maux de disparition sous l'influence de la médication bismuthique (c'est-à-dire après la 4^e ou 5^e injection), on sera tout naturellement conduit à suspecter puis à affirmer ultérieurement la bismutho-résistance. Le problème est plus complexe quand il s'agit de la réapparition de lésions cutanées ou muqueuses peu de temps après une cure bismuthique. Il importe devant telle ou telle éruption survenant dans ces conditions, ou devant telle lésion génitale ulcéreuse récidivante, de procéder, avant toute autre investigation, à un examen clinique minutieux. Même si ce dernier, par l'élimination des autres diagnostics avec lesquels on aurait pu hésiter tout d'abord (éruption médicamenteuse, ou de causes diverses, voire même bismuthides, ulcération vénérienne d'une autre nature, etc...), plaide très sérieusement en faveur de l'origine syphilitique des manifestations actuelles, il faudra ne pas s'en tenir là. La recherche du tréponème sera poursuivie de façon très minutieuse dans toutes les lésions suintantes ou après scarification des lésions sèches, ou voire même ponction des ganglions. Des enquêtes sérologiques seront instituées et on ne sera autorisé, en règle générale, à affirmer la bismutho-résistance que si tous les critères d'ordre clinique, parasitologique et sérologique s'avèrent concordants. Plus délicates, certes pourrait être l'interprétation de manifestations plus tardives de la période tertiaire intéressant la peau ou les viscères. Dans de tels cas, le tréponème ne peut plus être découvert, la sérologie est plus infidèle et il importera précisément de les envisager avec d'autant plus de prudence et d'esprit critique. Dans ces cas, d'ail-

leurs, l'épreuve du traitement après substitution au bismuth incriminé d'une autre médication (le novarsenobenzol, par exemple) apportera une excellente confirmation de l'exactitude du diagnostic porté.

Mais il ne faut pas se hâter de conclure à la bismutho-résistance ; il faut s'entourer de certaines garanties d'ordre technique que l'on peut quelquefois négliger.

Il faut d'abord, avant d'affirmer la bismutho-résistance, avoir atteint un nombre minimum d'injections (6 à 8 environ). Beaucoup d'accidents réapparaissent parce que les malades ont été insuffisamment ou trop irrégulièrement traités. De tels cas ne sauraient être mis au passif de la médication bismuthique.

D'autre part il faut s'appliquer à veiller à la plus grande correction dans la technique des injections. Il faut injecter une dose complète (pour le Bivato et le Muthanol, par exemple, 2 cc. par injection, en principe deux fois par semaine). Pour les sels insolubles, il ne faut jamais oublier de faire chauffer l'ampoule et de l'agiter. Nous insistons sur cette question élémentaire mais très importante, car il peut ainsi se produire de fausses bismutho-résistances imputables nettement à des fautes de technique ; c'est ce que nous montre l'observation suivante.

MM. Jean Gaté, P. Cuilleret et A. Freidel rapportent l'observation d'un malade arsénorésistant chez qui on pouvait envisager la possibilité d'une bismutho-résistance, mais dont l'évolution a permis de rejeter complètement cette dernière éventualité.

(Observation du Service du Docteur J. GATÉ, Société de Dermatologie, 18 janvier 1934, R.L.)

Ce malade eut un accident primitif en septembre 1933. Il fut soigné en ville. Il reçut quatre injections de novarsénobenzol (0,30, 0,45, 0,60 et 0,75), espacées chacune d'une semaine. Après ces quatre injections, il vit apparaître une éruption d'abord localisée à la face, puis généralisée à tout le corps. Le médecin a alors abandonné le novarsénobenzol pour un hydroxyde de bismuth en suspension huileuse.

Après la quatrième injection de bismuth, l'éruption a paru s'atténuer légèrement. Mais à la dixième, au contraire, elle s'accrut nettement. C'est à ce moment qu'il vint consulter dans le service hospitalier de dermato-syphiligraphie de l'Antiquaille. Nous constatons à ce moment à la face, des éléments arrondis, érythémateux, confluents en vastes placards, recouvrant presque complètement la figure. Certains de ces éléments sont revêtus d'une squame blanchâtre qui se détache facilement. Sur le reste du corps, le tronc, les membres inférieurs, l'éruption est encore plus caractéristique. Ici, les éléments sont nettement isolés les uns des autres, certains cependant sont confluents. Les plus petits sont recouverts de squamules blanchâtres qui leur donne un aspect franchement psoriasiforme. Mais par le grattage on n'obtient ni le squamule épidermique typique, ni le piqueté hémorragique.

Ces éléments sont retrouvés aussi sur le cuir chevelu et au niveau des régions plantaires. Nous n'avons aucune hésitation sur leur nature. Malgré l'aspect psoriasiforme, nous affirmons qu'il s'agit d'accidents secondaires. Les réactions sérélogiques sont les suivantes : Bordet-Wassermann négatif. Kahn légèrement positif, Hecht négatif. Le sujet étant arrivé au terme d'une série de dix injections de bismuth, on pouvait se demander si l'on ne se trouvait pas en présence d'une bismuthorésistance. Cette hypothèse cependant a été écartée. En effet, nous avons quelques doutes sur la manière dont le traitement bismuthique avait été conduit, le malade, interrogé sur ce point, nous ayant appris que l'infirmière chargée de pratiquer

les injections n'agitait pas les ampoules de bismuth avant de les utiliser. Il y avait donc eu faute de technique manifeste. Nous avons remis le malade au traitement bismuthique (bismuth insoluble). Ce traitement, bien conduit, a donné pleine satisfaction; dès la troisième injection, l'éruption était en voie de disparition.

Nous avons rapporté cette observation pour souligner l'importance qu'il y a à ne pas conclure trop hâtivement à une bismutho-résistance.

Une dernière question en terminant nous paraît pouvoir être soulevée. Peut-on prévoir la bismutho-résistance ? Nous avons fait allusion déjà aux bismutho-résistances sérologiques susceptibles d'être interprétées comme les premiers stades de la bismutho-résistance clinique. Mais ce n'est là en réalité qu'un aspect de la bismutho-résistance déjà constituée, et la question posée est de savoir si nous serions à même de pressentir, en quelque sorte, l'inefficacité de telle ou telle médication dans tel ou tel cas. Dans l'état actuel de nos connaissances, ce diagnostic préventif des résistances médicamenteuses n'est pas encore en notre pouvoir, sans quoi nous n'aurions pas à enregistrer des faits de ce genre. Cependant nous tenons à mentionner ici les heureuses perspectives ouvertes à cet égard par les recherches de M. Gouin et de ses élèves sur la leucocyto-réaction. Cette méthode générale d'investigation (basée sur la numération des globules blancs avant et 2 heures après un traitement) et sur laquelle de nombreuses communications ont été faites au cours de ces dernières années aux diverses sociétés savantes et à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie en particulier, fournirait des indica-

tions non seulement de diagnostic mais encore d'ordre thérapeutique. Elle permettrait par sa positivité (leucocytose), ou sa négativité (leucopénie), de prévoir dans un cas donné l'activité ou l'indifférence du médicament employé, c'est-à-dire l'allergie ou la résistance actuelle de la syphilis, sans préjuger de la tolérance de l'organisme à ce remède. Ces recherches, très intéressantes en elles-mêmes, appellent néanmoins de nouvelles confirmations.

CHAPITRE V

Pathogénie

La bismutho-résistance, comme tous les autres phénomènes de résistance médicamenteuse, semble être, ainsi que nous le disions dans notre introduction, une loi à peu près générale en thérapeutique et dont on pourrait à plaisir multiplier les exemples. S'il est aisé, relativement, de la constater et d'en faire la preuve, il est infiniment plus complexe d'en apporter l'explication, dans l'ignorance où l'on se trouve encore du mode d'action et d'utilisation par l'organisme des préparations mises en œuvre contre telle ou telle maladie.

Toutes les explications proposées mettent naturellement en cause, et de façon purement théorique :

- 1° Soit une insuffisance du médicament lui-même ;
- 2° Soit une déficience du terrain à la faveur de laquelle le médicament injecté n'est plus utilisé de façon efficace ;
- 3° Soit une adaptation du germe lui-même en l'espèce du tréponème, à l'agent thérapeutique en cause.

Il est beaucoup plus difficile de faire la preuve de chacun de ces facteurs. Nous pourrions certes reprendre tous les arguments qui sont devenus classiques et qui

plaident en faveur de telle ou telle pathogénie. Celle-ci a été très remarquablement exposée récemment en ce qui concerne l'arseno-résistance par notre ami le Docteur Tirán (1932). Au point de vue particulier de la bismutho-résistance, Le Nistour, dans sa thèse, inspirée par le Professeur agrégé Joulia, a refait une étude critique très intéressante de tous les arguments pathogéniques qui ont été invoqués. Nous lui ferons d'ailleurs de très larges emprunts pour la rédaction de ce chapitre, dans lequel nous désirons seulement rappeler les principales idées et les faits expérimentaux les plus importants.

1° *Le médicament.*

La généralité même du phénomène permet, semble-t-il, de ne retenir qu'avec un enthousiasme modéré le facteur « médicament ». Certes il est des préparations bismuthiques plus efficaces que d'autres, mais aucune ne semble exempte de ces déficiences épisodiques. Or, si l'on pouvait, en ce qui concerne le novarsenobenzol, suspecter à la rigueur une modification dans la composition chimique du produit lui-même, ayant pour conséquence une diminution d'efficacité, il est impossible de soulever une semblable hypothèse concernant le bismuth métal, dont la composition reste immuable et qui fournit journellement la preuve de sa rapide activité. Par ailleurs on observe des faits analogues dans le domaine de la botanique, et Dubreuilh s'est plu à rappeler ce qui se passe dans la viticulture où l'on est amené à répéter aujourd'hui de façon anormale les pulvérisations cupriques dans la

lutte contre le mildiou. Or le sulfate de cuivre a-t-il varié ? C'est donc bien davantage vers une explication humorale ou parasitaire que nous serions conduits.

2° *Le terrain.*

Le rôle du terrain, dont l'importance en pathogénie va chaque jour en augmentant, semble ici indéniable. Certes on ignore encore par quel mécanisme exact les préparations antisyphilitiques diverses agissent vis-à-vis du tréponème. Néanmoins, il semble bien établi, à la suite des belles recherches de Levaditi et Nicolau, que le bismuth en lui-même est dépourvu de toute action spirillicide et qu'il est utilisé par l'organisme sous forme d'un complexe colloïdo-bismuthique que ces auteurs désignent sous le nom de « bismoxyl ». Expérimentalement, Levaditi et Nicolau ont réussi *in vitro* à rendre parasitocides les sels de bismuth à condition de les mettre en présence d'extraits hépatiques frais. Mais Nicolau a réussi à reproduire ces mêmes expériences chez le lapin.

D'autres auteurs, Maubert, Jaloustre, Lemay et Andréoly ont obtenu des résultats analogues ; ils arrivent à détruire les spirilles *in vitro* avec du tartro-bismuthate de potassium et de sodium en présence d'extraits hépatiques.

L. Fournier et ses collaborateurs, qui ont étudié un composé qui n'est pas du bismoxyl, trouvent que des lésions syphilitiques secondaires et tertiaires ont disparu rapidement à la suite d'une série d'injections d'un « complexe bismuth-nucléine », le Bordet Wassermann étant devenu négatif dans la plupart des cas.

Enfin les leucocytes et le tissu lymphoïde paraissent

intervenir dans les réactions de l'organisme aux sels de bismuth. On peut penser que si leur action varie, l'action médicamenteuse doit se modifier. Yakimoff a étudié la leucopénie immédiate, observée à la suite de l'injection d'une forte dose de 914. Il y aurait une activation des organes hématopoïtiques et une accélération du cycle évolutif des éléments existant dans le sang. Peut-être y aurait-il un phénomène de choc.

D'autres auteurs, d'Amato, de Blasio, Babalian ont également étudié cette crise hémoclasique, d'ailleurs plus fréquente dans les syphilis anciennes.

Ces derniers temps, M. Gouin et ses élèves ont repris la question, mais d'un point de vue clinique; ils ont décrit la leucocyto-réaction, qui consiste, comme nous l'avons vu plus haut, en une hyperleucocytose franche survenant 2 heures après l'injection médicamenteuse; son inversion, c'est-à-dire une leucopénie, lorsqu'elle se produirait, permettrait de prévoir la résistance de l'infection au médicament injecté (bismuth dans l'observation de M. Gouin).

Cependant la question est moins simple qu'on pourrait le croire, et ces données nous renseignent peu sur le rôle de l'organisme dans la production de la bismutho-résistance.

Il est des arguments cliniques qui montrent pourtant qu'il y a un facteur « terrain » indiscutable, ce sont les polyrésistances dont notre observation II est le type. Il existe d'ailleurs dans la littérature des observations de syphilis pluri-résistantes, de modalités variables (arséno-hydrargyro-résistance, arséno-bismutho-résistance, arséno-hydrargyro-bismutho-résis-

tance). Devant l'échec des médications spécifiques, certains auteurs ont eu l'idée d'associer d'autres thérapeutiques capables de modifier le terrain. L'observation de MM. Gougerot, Meyer et Weill Spire rapporte le cas d'un malade qui présentait une syphilis non influencée par l'arsenic, le bismuth et le mercure. L'auto-hémothérapie et la protéinothérapie sous forme d'injection intra-dermique de 0 gr. 02 d'hémostyl¹ permet la guérison des accidents. Gougerot a préconisé également l'opothérapie pluri-glandulaire et l'insuline. Pour certains auteurs, dont Villaret, l'extrait de foie contribue à la guérison.

D'autre part, le changement de médication peut contribuer à modifier le terrain. Petges avait remarqué que la cure bismuthique faisait disparaître l'arséno-résistance et rendait à l'arsenic son efficacité. Il existe une observation de Massia, instructive à ce sujet : un malade arséno-résistant et bismutho-résistant devient finalement arséno-sensible. Tous ces faits montrent bien qu'il existe dans l'organisme des modifications qui peuvent favoriser ou empêcher l'action du médicament, mais il existe probablement une cause inhérente à l'agent infectieux : le tréponème.

3° *Le tréponème.*

Il est bien possible d'envisager une accoutumance du tréponème lui-même. Ces arguments, déjà anciens, ont été étudiés au point de vue expérimental, surtout au sujet de l'arsenic.

Ehrlich a montré, dès 1907, que certaines races de tréponèmes, normalement sensibles aux arsenicaux,

peuvent devenir arséno-résistants. Un traitement, avec de faibles doses, donne une accoutumance qui crée la résistance. Cette résistance augmente et se fortifie par des passages successifs, c'est ce que montre Gonder, en 1911, qui étudia in vivo le spirochète de la fièvre récurrente et celui de la spirilliose des poules.

Ces phénomènes généraux ne sont pas particuliers à tel ou tel parasite (trypanosome, spirochète), ils doivent être vraisemblablement applicables au *treponema pallidum*.

Après les expériences d'Akatsu et Noguchi, réalisées in vitro, les travaux de Klauder (1924) in vivo sont plus concluants. Cet auteur est arrivé à produire chez le lapin des formes arséno-résistantes de *treponema pallidum*, ces animaux restant sensibles au bismuth. D'autre part, Levaditi a montré que le tréponème peut subir l'accoutumance des médicaments et des anticorps dirigés contre lui par l'organisme qui l'héberge

Il est donc possible de concevoir que, théoriquement, chez l'homme, une « souche de tréponème soumise un très grand nombre de fois (sur les malades successifs) à des doses non stérilisantes d'arséno-benzol (ou de bismuth), finit par y devenir insensible ».

D'autres auteurs, dont Mac Donagh, avaient démontré les diverses métamorphoses que subissaient le tréponème dans l'organisme ; il est certain que les théories de Mac Donagh sont controversées.

Cependant on peut retenir de ces faits qu'il doit exister certaines formes de résistance du tréponème (sporulation, enkystement).

En clinique, certaines observations de syphilis conjugales plaident dans le même sens. Les deux conjoints réagissent, en principe, devant la thérapeutique souvent de la même manière. On a observé ainsi des cas de syphilis conjugales arséno-résistantes. Quant aux syphilis du même ordre bismutho-résistantes, nous ne connaissons que l'observation de M. Thorel (publiée à la Société de Dermatologie de Strasbourg, 8 juin 1930), que nous rappelons à nouveau ; elle constitue un argument clinique remarquable. Cet auteur a constaté des phénomènes de résistance chez deux époux infectés par une même souche de tréponèmes, ceux-ci ont eu un Bordet-Wassermann très positif pendant toute la durée du traitement bismuthique, et la résistance sérologique s'est doublée chez la femme d'accidents cliniques (iritis grave et rebelle).

En résumé et sans qu'il nous soit possible d'apporter des arguments personnels absolument indiscutables, nous croyons néanmoins qu'il ressort de cet aperçu pathogénique que les phénomènes de bismutho-résistance, dont il importe d'ailleurs de souligner jusqu'ici la rareté, peuvent relever soit d'un défaut d'utilisation par l'organisme des préparations bismuthiques mises en œuvre, soit de l'existence des souches de tréponèmes résistantes au bismuth. Nous ne nous dissimulons pas le caractère fort incomplet et vague de telles conclusions et la pathogénie de la résistance médicamenteuse appelle encore de nombreuses recherches.

CHAPITRE VI

Traitement

Dans ce chapitre de thérapeutique, nous devons nous poser deux questions : la première est de savoir s'il existe une ligne de conduite qui, soit par le choix des médications mises en œuvre, soit par le rythme de leur injection, mette dans une certaine mesure à l'abri de ces phénomènes de résistance médicamenteuse. C'est là la prophylaxie de la bismutho-résistance. Dans un deuxième temps, nous aurons à nous demander, en présence d'une bismutho-résistance constituée, quelles modifications celle-ci devra apporter à notre attitude thérapeutique ultérieure.

TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE

A cet question, il n'existe on le devine aucune réponse absolue; peut-être certaines méthodes telle que la leucocyto-réaction nous fourniront-elles un jour la possibilité de pressentir la résistance médicamenteuse, que dans l'état actuel de la question nous ne pouvons connaître qu'a posteriori. Néanmoins ce que nous pouvons savoir de la pathogénie de ces accidents donne raison aux auteurs qui conseillent de mettre en œuvre.

dans la cure d'une syphilis, de façon conjuguée ou alternée, plusieurs médications. On se mettrait donc par conséquent peut-être à l'abri de la bismutho-résistance en ne soumettant pas les syphilitiques à des cures exclusivement bismuthiques, mais en instituant chez eux, ainsi que le conseille la plupart des syphiligraphes, des cures mixtes arséno-bismuthiques (Sezary), arséno-mercurielles, bismutho-mercurielles, etc..., en faisant appel, sous une forme ou sous une autre, à l'arsenic, au bismuth et aux sels de mercure. De même, il n'est pas impossible de penser qu'il y aurait peut-être lieu de s'occuper davantage qu'on ne le fait de l'état général du sujet. Selon les déficiences relevées dans telle ou telle fonction on pourrait instituer parallèlement un traitement général approprié. Ces considérations n'avaient pas échappé aux vieux auteurs qui, ne disposant pas de ressources spécifiques très efficaces, faisaient de ce fait une place plus grande aux médications générales dans le traitement de la syphilis. Les médications anti-syphilitiques modernes, par leur efficacité même et leur caractère hautement spécifique, ont très légitimement réduit l'importance de ces vieilles notions ; mais l'apparition de ces phénomènes de résistance médicamenteuse attire à nouveau l'attention sur elles et souligne l'importance, peut-être un peu perdue de vue, de la collaboration de l'organisme dans la défense anti-syphilitique. D'un point de vue plus pratique il y aurait lieu également, pour se prémunir contre les syphilis bismutho-résistantes, de veiller à ce que la médication bismuthique mise en œuvre compte parmi les préparations solidement éprouvées

et suffisamment dosées. Les injections enfin doivent être correctement exécutées, nous faisons allusion ici aux erreurs de technique commises parfois avec les sels insolubles, dont les ampoules seront toujours longuement agitées, légèrement chauffées avant que leur contenu ne soit aspiré dans la seringue. Enfin, le rythme des injections (qui dans la plupart des cas doit rester bihebdomadaire), leur nombre dans chaque série (de 10 à 15), les intervalles de repos institués entre ces séries, constituent autant de facteurs qui, faute d'être respectés minutieusement, peuvent aboutir à des fausses bismutho-résistances du type de celle que nous avons rapportée.

TRAITEMENT CURATIF

En présence d'une bismutho-résistance constituée et diagnostiquée de façon ferme, la ligne de conduite à adopter peut être variable. Avant de faire appel à une médication différente, arsenicale ou mercurielle, il peut être intéressant de mettre en œuvre un autre sel de bismuth, de façon à apprécier s'il s'agit de bismutho-résistance globale ou au contraire partielle, élective pour une préparation bismuthique isolée, ainsi que cela fut parfois observé (observation VI). Ces résistances partielles peuvent s'expliquer par des différences de dosage entre les diverses préparations usuelles. Enfin, malgré la vogue de certaines préparations liposolubles dont on apprécie la commodité d'introduction, nous pensons avec notre maître M. le Docteur Gaté, que nombre de bismutho-résistances aux liposolubles peuvent disparaître par l'utilisation des sels

de bismuth insolubles généralement plus riches en bismuth métal. Quoiqu'il en soit, dans la majorité des cas, il importera de ne pas trop s'attarder dans cet effort d'appréciation des bismutho-résistances électives, et toutes les fois qu'il s'agira d'une syphilis jeune évolutive on devra très rapidement faire appel au novarsénobenzol associé ou non, selon les cas, à des sels mercuriels. D'une façon générale, sauf le cas de poly-résistance, malgré tout exceptionnel, le novarsénobenzol aura rapidement raison des accidents en évolution. Devra-t-on désormais, chez de tels malades, rejeter la médication bismuthique ? C'est là affaire d'appréciation et de cas d'espèce; il se peut par analogie avec ce que le Professeur Petges a signalé, au sujet de l'arséno-résistance, qu'il n'y ait là qu'un état transitoire de l'organisme, et que le bismuth momentanément inefficace le redevienne ultérieurement. Cependant au point de vue pratique, il est assez difficile, dans la plupart des cas, de suivre ces variations d'activité; aussi est-il plus sage, en règle générale, de ne faire appel qu'aux médications qui ont fait la preuve de leur efficacité.

Dans les cas, heureusement exceptionnels, de poly-résistance, il peut être utile pour sortir de cet impasse difficile de s'adresser à des médications d'un autre ordre (désensibilisation, choc), ou dirigées contre des insuffisances fonctionnelles (foie, etc...), c'est dans cet esprit que certains auteurs ont préconisé la protéinothérapie, l'autohémothérapie (Gougerot), la pyrétothérapie (Ch. Richet et F. Joly); on a enfin expérimenté différentes médications telles que les extraits hépatiques et spléniques.

Conclusions

I. — Les phénomènes de résistance médicamenteuse sont connus de longue date et semblent représenter une loi générale en thérapeutique. Après la grande vague de novarseno-résistance récemment observée, on voit apparaître actuellement et depuis quelques années des cas isolés, sporadiques, de bismutho-résistance.

II. — Nous apportons six observations de bismutho-résistance dont cinq recueillies dans la région lyonnaise, au cours de ces deux dernières années. Ce seul fait souligne encore le caractère exceptionnel de ces cas. Ceux-ci rentrent au point de vue clinique dans les cadres classiques bien individualisés à propos de la novarseno-résistance, et l'on peut classer ces manifestations — habituellement cutanéomuqueuses sans type spécial — sous les trois rubriques suivantes : bismutho-récidive, bismutho-résistance simple, bismutho-réactivation.

III. — La pathogénie de tels accidents reste très obscure et l'on peut comme toujours soulever, soit l'hypothèse d'une insuffisance d'activité de certaines préparations médicamenteuses, soit celle d'une accoutumance du tréponème au bismuth, soit enfin celle d'une

mauvaise utilisation par l'organisme de la médication bismuthique qui lui est offerte.

IV. — Ces faits d'ailleurs, qui restent exceptionnels, demandent à être établis à la lumière d'une critique rigoureuse, et il importe de ne jamais conclure hâtivement à leur existence, le bismuth restant une des armes les plus précieuses que nous possédons dans la thérapeutique de la syphilis.

Vu :
LE DOYEN,
JEAN LEPINE.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
NICOLAS.

Vu et permis d'imprimer

LYON, le 21 Avril 1934.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. LIRONDELLE.

Bibliographie

I. — TRAVAUX EXPERIMENTAUX

- AMENEA. — Action du bismuth sur le sang. Variation de la formule leucocytaire (*Bul. de la Soc. de Pharmacol.*, XXXII, 1925, p. 320).
- BARTHÉLEMY et RABUT. — Données expérimentales de l'arsénico-résistance (*Journ. Méd. Franç.*, août 1931).
- EHRlich. — La chimiothérapie (XVII^e Congrès intern. de Médecine de Londres, 1913).
- EHRlich et HATA. — *Chimiothérapie des Spirilloles*, 1911.
- GOUIN, BIENVENUE et DAOULAS. — Peut-on déterminer la valeur antisypilitique d'un médicament (*Bul. Soc. Derm. et Syph.*, juin 1930).
- Un cas de syphilis grave poly-résistante, résistance prévue dans la leucocyto-réaction (*Bul. Soc. Derm. et Syph.*, juin 1931, p. 860).
- GOUIN, BIENVENUE, DESAUNAY et EZEL. — Leucocyto-réaction de la syphilis, hyperleucocytose et leucopénie à la deuxième heure dans les syphilis cutanées (*Bul. Soc. Derm. et Syph.*, 8 novembre 1933, p. 1491 et 1499).
- HORNUS. — Etude expérimentale de l'action thérapeutique et sérologique de l'association Bi.As.Ag. à l'état hydro-soluble (*Ann. des Maladies vénér.*, n^o 3, mars 1933, p. 207).
- LEVADITI. — *Le bismuth dans le traitement de la syphilis*, Paris, Masson, 1924.

- LEVADITI, LÉPINE et HOWARD. — Chimiothérapie et moyens défensifs de l'organisme dans la guérison des manifestations syphilitiques expérimentales (*C. R. de la Soc. de Biologie*, avril 1929).
- LEVADITI, NICOLAU (S.), SALGUE (Mlle), SCHOEN (Mlle). — Mécanisme de l'action du bismuth dans la syphilis (*C. R. Acad. des Sciences*, 27 octobre 1924, 7, CLXXIV, p. 939).
- LEVADITI et MONTLAUR. — Etude du pouvoir expérimental préventif du bismuth dans la syphilis expérimentale du singe (*Bul. de Soc. Derm. et Syph. de Strasbourg*, 8 juin 1930, p. 927).
- LEVADITI, COQUOIN, KRASSNOFF (Mlle) et MANIU (Mlle). — Mécanisme de l'action chimiothérapeutique du bismuth et de l'arsenic dans la syphilis expérimentale (*Bul. de Soc. Derm. et Syph.*, 8 novembre 1933, p. 1433).
- MAUBERT (A.), JALOUSTE (J.), LEMAY (P.) et AUDRÉOLY (G.). — Sur les propriétés catalytiques du bismoxyl (*C. R. Acad. des Sciences*, 16 février 1925).
- MASSA (Mario). — Les défenses naturelles dans la lutte anti-syphilitique. Système réticulo-endothélial (*Revista Med. Latino Amer.*, février 1931.).
- MENK. — De l'effet chimiothérapeutique des combinaisons chimiques d'or chez la souris infectée par le « spirochaeta crocidurae » (*Archiv. für Schiffs und Troppenhygiene*, 1931).
- NICOLEAU. — Recherches sur le bismoxyl (*Thèse sc.*, Paris, 1925).
- RICHET (Ch.) fils et JOLY (F.). — Pyreto et chimiothérapie associées dans le traitement de la syphilis primaire et secondaire (*Ann. des Maladies vénér.*, n° 5, mai 1933, p. 197).
- RICHET (Ch.) fils, DUBLINEAU et JOLY (F.). — Pyreto et chimiothérapie associées dans la syphilis. Etude expérimentale et clinique (*Presse Médicale*, n° 85, 25 octobre 1933, p. 1649).

SAZERAC et LEVADITI. — Action du bismuth sur la syphilis et sur la trypanosomiase du Nagana (*C. R. Acad. des Sciences de Paris*, 1921, CLXXII, p. 1391).

SEZARY. — A propos de la spécificité en thérapeutique. Le mode d'action des médicaments antisypilitiques (*Soc. Méd. des Hosp. de Paris*, mai 1931).

II. — TRAVAUX CLINIQUES

ABASCAL. — Sur un cas de chancre syphilitique résistant au traitement arsenical et bismuthique (*Ecos españolas de dermatologia et syphiligraphia*, janvier 1929).

AUBRY. — Les données nouvelles de la bismuthothérapie (*Umfia*, 1925, p. 295).

— Les sels solubles et insolubles en bismuthothérapie (*Concours médical*, 26 décembre 1926, p. 1650).

BARBEZA. — Syphilis thérapeutico-résistante (*Brazil medic.*, n° 3, 18 janvier 1930, p. 7).

BALZER (F.). — Le bismuth dans le traitement de la syphilis et de la blennorrhagie (*Paris Médical*, 22 juillet 1922, p. 81).

BIZARD (L.) et JOLIVET (L.). — Deux observations d'insuffisance du traitement antisypilitique par le bismuth dans la grossesse (*Biol. Méd.*, XVI, mars 1926, p. 139).

BUREAU (Yves). — La carence sérologique au cours de certaines syphilis secondaires (*Thèse*, Paris, 1929).

CALLIGARIS. — Su una rare forme di syfiloderma terziario precoce e bismuto resistente (*Archiv. Ital. di dermatol. syfil. e venerol.*, VIII, n° 4, septembre 1932, p. 417).

CHEVALIER (P.) et COLLIN (M.). — Sur deux cents cas de syphilis en traitement, les quarante cas dont le B.-W. est resté positif malgré le traitement (*Bul. Soc. de Derm. de Strasbourg*, 8 mai 1932, p. 1021).

DROUIN. — Sels solubles et sels insolubles de bismuth en syphilis (*Concours méd.*, 26 décembre 1926, p. 26, et n° 42, 17 octobre 1927).

DUBREUILH. — Grandeur et décadence des remèdes (*Journ. de Méd. de Bordeaux*, 10 octobre 1931).

- EMERY (E.). et MORIN (A.). — Etat actuel de la thérapeutique bismuthique de la syphilis (*Paris Méd.*, 1922, XLV, p. 509).
- EMERY (E.), RASIS et MORIN (A.). — Quelle place convient-il de faire au bismuth dans le traitement de la syphilis (*Bul. de Soc. Derm. et Syph. de Strasbourg*, 8 juin 1930, p. 937).
- Action du bismuth sur les réactions sérologiques (*Revue de Derm. et Syph. de Strasbourg*, 8 juin 1930, p. 1010).
- FOURNIER, GUÉNOT, SCHWARTZ et YOVANOVITCH. — Traitement de la syphilis par le bismoxyl et par le complexe bismuth-nucléine (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1924, t. XXXVIII).
- FOURNIER, GUÉNOT et SCHWARTZ. — Traitement de la syphilis par le bismuth lipo-soluble (*Bull. Soc. Derm. et Syph.*, 18 juillet 1928).
- FOURNIER et GUÉNOT. — Traitement de la syphilis par les sels de bismuth (*Bull. Soc. Derm. et Syph.*, séance du 10 novembre 1932).
- GALLIOT (A.). — Les différentes préparations bismuthiques employées comme antisypilitiques (*Paris Médical*, 1923, XLVII, p. 577-579).
- GARRIGA. — Le problème étiologique et thérapeutique de l'arséno, de la bismutho et de la mercurio-résistance (*Actas. Sermo-sifiliograficas*, avril 1929).
- GATÉ (J.), CUILLERET (P.) et FREIDEL (A.). — Il ne faut pas se hâter de conclure à une résistance médicamenteuse. Fausse bismutho-résistance chez un arséno-résistant (*Bull. Soc. Derm. et Syph. de Lyon*, 18 janvier 1934, p. 365).
- GOUGEROT. — Bismuthothérapie, indications et contre-indications, produits et mode d'emploi (*Rev. gén. de Clin. et de Thérap. de Paris*, 1923, XXXVII, p. 257-273).
- Poly-intolérance au mercure, à l'arsenic et au bismuth (*Paris Médical*, 1926, p. 220).

- Syphilis demi-arseno-résistance. Utilité des associations et alternances médicamenteuses dans le traitement des syphilis (*Bull. gén. de thérapeut.*, 1924, CLXXXV, p. 49).
- GOUGEROT et PEYRE. — Anaphylaxie et sensibilisation au bismuth (*Ann. des Maladies vénér.*, juillet 1927).
- HAROLD. — La protéinothérapie comme adjuvant du traitement des syphilis résistantes (*Journal of American Medical Association*, février 1926).
- HUDELOT et RABUT. — Résultats sérologiques de la médication bismuthique (*Soc. Derm. et Syph. de Strasbourg*, 8 juin 1930, p. 1007).
- HUFNAGEL. — Récidives des lésions contagieuses au cours de la syphilis (*Soc. de Derm. et Syph.*, septembre 1928).
- ILIESCO (G.). — Sur l'efficacité des diverses préparations bismuthiques expérimentées dans le traitement de la syphilis (*Rev. Soc. de Derm. et Syph.*, 8 juin 1930, Strasbourg, p. 890).
- KISLITCHENKO. — Sur les récidives de la syphilis dans son traitement par le bismuth (*Ann. des Mal. vénér.*, juin 1926, p. 442).
- KITCHEVATZ. — La syphilis résistante (*Ann. des Mal. vénér.*, juillet 1926).
- LACASSAGNE (J.). et LEBEUF (L.). — Comment expliquer l'arseno-résistance (*Journ. Méd. Franç.*, août 1931).
- LE NISTOUR. — La bismutho-résistance au cours du traitement de la syphilis (*Thèse de Bordeaux*, 1932).
- LAURENT (Ch.). — Modifications des courbes sérologiques par la modification bismuthée (*Bull. de Soc. Derm. et Syph.*, 8 juin 1930, p. 1008).
- LEVADITI. — *Le bismuth dans le traitement de la syphilis* (Paris, Masson, 1924).
- LORTAT-JACOB (L.) et ROBERTI (J.). — Un cas de bismutho-résistance (*Bull. et Mém. Soc. des Hôp. de Paris*, 1922; *Semaine des Hôp. de Paris*, t. I, 1925).

- Le bismuth et la réaction de Bordet-Wassermann (*Bull. Soc. de Derm. et Syph. de Strasbourg*, 8 juin 1930, p. 1004).
- LÉVY et METZGER. — Chancre syphilitique arséno et bismutho-résistant. Guérison rapide par le cyanure de mercure (*Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, 10 mai 1925, n° 6, Strasbourg).
- MAGINEL (G.). — Traitement de la syphilis par le bismuth (*Thèse de Bordeaux*, 1926).
- MOLESWORTH (E.-H.). — Résistant syphilis controlled by Bismuth injections (*Med. Journ. Australia Sydney*, 1923, I, 529).
- MILIAN. — Les conflits thérapeutiques dans les traitements antisypilitiques (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, février 1928).
- Les données actuelles du traitement de la syphilis (*Paris Médical*, mars 1930).
- NATHAN (E.). — Neuro-récidives de la bismuthothérapie (*Munchen Méd. Woch.*, LXXII, 1925, p. 1420).
- NICOLAS (J.) et LACASSAGNE (J.). — Arséno-résistance et bismuthothérapie (*Bull. Soc. Derm. et Syph. de Strasbourg*, 8 juin 1930, p. 957).
- NICOLAS (J.), PETOURAUD et DUGOIS. — Deux nouveaux cas de bismutho-résistance (*Bull. Soc. Derm. et Syph.*, Lyon, 2 février 1934).
- NICOLAS (J.), PETOURAUD et VIAL (J.-L.). — Accidents secondotertiaires précoces chez un bismutho-résistant (*Bull. Soc. Derm. et Syph. de Lyon*, 2 février 1932).
- PETGES et MAGINEL. — La valeur des sels de bismuth dans le traitement de la syphilis (*Journ. de Méd. de Bordeaux*, 10 juillet 1927).
- PETGES. — Place de la médication bismuthique dans le traitement de la syphilis (*Bull. Soc. Derm. et Syph. de Strasbourg*, 8 juin 1930, p. 962).

- PETGES (G.), JOULIA et PETGES (A.). — Sur quelques cas de réactions de Bordet-Wassermann positives persistantes du sang (*Bull. Soc. Derm. et Syph.*, 1932, p. 1046).
- PONCE DE LÉON. — Contribution à l'étude du bismuth en syphiligraphie (*Thèse*, Paris 1924).
- PETOURAUD et CUILLERET. — Bismutho-résistance à un sel soluble guérie par un sel insoluble (*Bull. Soc. Derm. et Syph. de Lyon*, 21 décembre 1933).
- PILLON et POPOVITCH. — Syphilis secondaires résistant aux divers traitements spécifiques et blanchie par le Solganol (*Bull. Soc. Derm. et Syph. de Lyon*, 26 janvier 1933, n° 3, p. 336).
- PUEGO (A.). — Syphilis arséno-bismutho-résistante (*Archives de Méd. cir. y especial*, XXV, n° 10, 5 mars 1932, p. 134).
- QUEYRAT. — Le traitement de guérison de la syphilis (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, mars 1921).
- SEZARY (A.). — Le traitement mixte conjugué arséno-bismuthique de la syphilis (*Rev. Derm. et Syph. de Strasbourg*, 8 juin 1930, p. 481).
- SEZARY et BARBARA. — Un cas de syphilis bismutho-résistante (*Bull. Soc. Derm. et Syph.*, 8 novembre 1933).
- SCHWARTZ. — La bismuthothérapie dans la syphilis (Serv. Fournier à l'hôp. Cochin, pendant 1921-1930; *Rev. Derm. et Syph. de Strasbourg*, 8 juin 1930, p. 973).
- La place du bismuth dans la thérapeutique anti-syphilitique à la lumière des réactions sérologiques (*Ann. des Mal. vénér.*, n° 3, mars 1933, p. 197).
- SIMON (Clément) et BRALEZ. — Manifestations syphilitiques secondaires apparues en plein traitement bismuthique (*Bul. Soc. Derm. et Syph.*, 12 mars 1925, p. 130).
- Bismutho-résistance (*Soc. Derm. et Syph.*, 14 mars 1925).
- SPINETTA. — Bismuth (*Thèse*, Paris, 1923).
- SUTTON (L.-C.). — Syphilis résistant to bismuth (*Am. J. Syph.*, II, p. 530, octobre 1927).
- TIRAN (P.). — Etude de l'arséno-résistance d'après une statistique hospitalière (*Thèse de Lyon*, 1932).

VILLAREJO. — Récidives de manifestations syphilitiques après traitement bismuthique ou arsenical (*Méd. Ibera*, 1924, n° 364, p. 947).

WYLER (Josef). — La question des syphilis résistantes au salvarsan, au mercure et au bismuth (*Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, novembre 1930).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	11
CHAPITRE PREMIER. — Historique.....	13
CHAPITRE II. — Observations de bismutho-résistance	19
CHAPITRE III. — Etude clinique de la bismutho-résistance	29
1° <i>Fréquence de la bismutho-résistance.</i>	29
2° <i>Formes cliniques</i>	30
3° <i>Bismutho-résistance et réactions sérologiques</i>	35
CHAPITRE IV. — Diagnostic.....	41
CHAPITRE V. — Pathogénie.....	47
CHAPITRE VI. — Traitement.....	55
CONCLUSIONS	59
BIBLIOGRAPHIE	61



BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU

00 00 IMPRIMEURS-ÉDITEURS 00 00

00 42, QUAI GAILLETON, 42 00

00 00 00 00 LYON 00 00 00 00



